

(10)日本特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-208584

(13)公開日 平成9年(1997)8月12日

(5)Int.Cl <sup>1</sup>	登録番号	内閣登録番号	P1	技術表示箇所
C07D 47/04	107	C07D 47/04	107E	
A61K 31/445	ABF	A61K 31/445	ABF	
	ADA		ADA	
	AEM		AEM	
C07D 215/46		C07D 215/46		
		審査請求 未請求 請求項の数10 OL (全 18 頁)		

(21)出願番号 特願平8-13113

(71)出願人 テルモ株式会社

(22)出願日 平成8年(1996)1月29日

東京都渋谷区渋谷ヶ谷2丁目44番1号

(72)発明者 鹿波 寛一

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 石井 竹夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 四田 仁

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名前】 アミド誘導体、およびそれを含有する医薬剤、および合成中間体

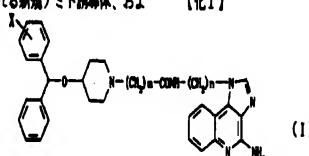
(57)【要約】

【課題】抗ヒスタミン効果及び好適な潤滑障害効果を有し、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有効な新規化合物を得る。

【解決手段】下記式で示される新規アミド誘導体、およ

びそれを含有する医薬剤、および新規アミド誘導体の合成中間体。式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を示し、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【化1】

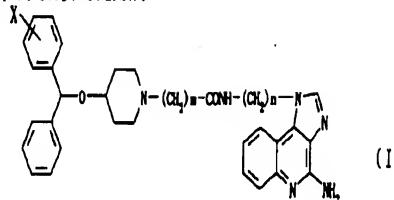


1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式Iで示されるアミド誘導体。



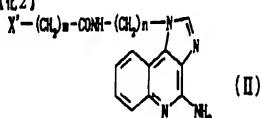
式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項2】請求項1に記載のアミド誘導体を含有する

医薬剤。

【請求項3】下記式IIで示される合成中間体。

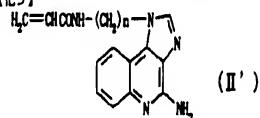
【化2】



式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【請求項4】下記式II'で示される合成中間体。

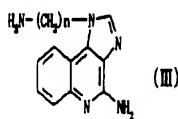
【化3】



式II'中、nは2から12の整数を示す。

【請求項5】下記式IIIで示される合成中間体。

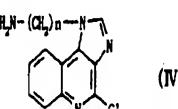
【化4】



式III中、nは2から12の整数を示す。

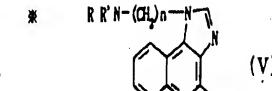
【請求項6】下記式IVで示される合成中間体。

【化5】



## \* 【化1】

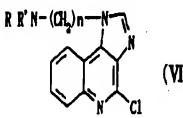
\*



式V中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項8】下記式VIで示される合成中間体。

【化7】

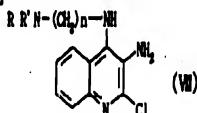


式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。

キシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項9】下記式VIIで示される合成中間体。

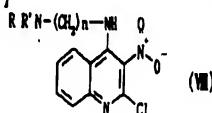
【化8】



式VII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項10】下記式VIIIで示される合成中間体。

【化9】



式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

どの治療剤として有用な新規なアミド誘導体、およびそれを含有する医薬剤、および合成中間体に関する。

【0002】

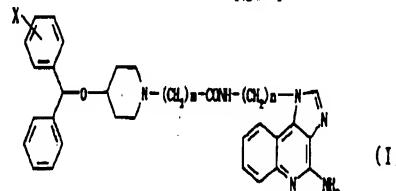
【従来の技術】アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他の、減塞性療法、アレルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン+波長外線照射）療法、緑膿ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決手となるものではなく、特にステロイド外用剤は、副作用は良いが長期連投による皮膚の萎縮・毛細血管破裂・潰瘍・紫斑・易感染性などの副作用が問題となっている。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドからサイトカイン療法に向かいつつある（中川秀巳、臨床免疫、27 [supple 16] 597～602, 1995, 小林洋子ら、臨床免疫、27 [supple 16] 603～609, 1995）。アトピー性皮膚炎患者においては、Th 1ヘルパー細胞とTh 2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh 2細胞優位の状態にあり、Th 2細胞からのインターロイキン-4やインターロイキン-5などのサイトカインの活性増大の結果、好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤と増殖した炎細胞が産生されるという説が有力となっている。従って、Th 2細胞優位を抑制するインターフェロンや免疫調節剤などが試みられているが、まだ、効果や副作用の点で満足できる結果が得られていない。

【0003】一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4～8時間後に最大となり24～48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は嘔吐を含むアレルギー疾患の宿主と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは未だよく不明であったが、今日では1g E-肥満細胞が與するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th 2ヘルパー細胞・好酸球が深く関わっていると考えられるようになった（黒沢元博、臨床免疫、27 (5), 564～574, 1995）。このように、アトピー性皮膚炎は即時型と遅発型の両アレルギー反応が関与する疾患であり、遅発型反応の発症メカニズムも單一ではないと考えられるため、単に肥満細胞からのケミカルメディエーター遮断薬や拮抗剤、あるいは免疫調節抑制剤の単独使用では効果が不十分である。それゆえ、アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遮断するケミカルメディエーター遮断薬と免疫調節抑制剤の併用が有効である。

【0004】アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遮断するケミカルメディエーター遮断薬と免疫調節抑制剤の併用が有効である。アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遮断するケミカルメディエーター遮断薬と免疫調節抑制剤の併用が有効である。

幾つか公知となっている。例えば、1-置換-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン類として、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン(イミキモド)を始めとしていくつか知られている(欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等)。しかしながら、それらには抗ヒスタミン作用及び好酸球浸潤抑制作用は開示されていない。また、4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンアルカン類は特開平3-264562号に開示されているが、好酸球浸潤抑制作用は記載されていない。

【0005】



\*【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、十分な抗ヒスタミン作用および好酸球浸潤抑制作用を併せ持ち、アトピー性皮膚炎における主としてヒスタミン関与による即時型アレルギー反応と好酸球及びヒスタミン関与の遲延型アレルギー反応の両方の反応を抑える新規な化合物およびそれを含有する医薬剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

(1) 下記式(I)で示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸性加塩である。

【0007】

\*【化10】

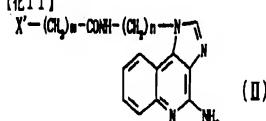
【0008】式(I)中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0009】(2) 上記(1)に記載のアミド誘導体を含有する医薬剤である。

【0010】(3) 下記式(II)で示される式(I)のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0011】

【化11】

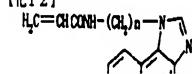


【0012】式(II)中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0013】(4) 下記式(III)で示される式(I)のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

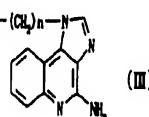
【0014】

【化12】



\*【0017】

【化13】

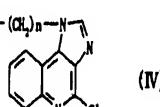


30 【0018】式(IV)中、nは2から12の整数を示す。

【0019】(6) 下記式(V)で示される式(I)のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0020】

【化14】



40 【0021】式(V)中、nは2から12の整数を示す。

【0022】(7) 下記式(VI)で示される式(I)のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0023】

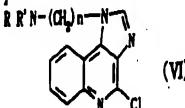
【化15】

~8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキカルボニル基、あるいは炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0025】(8) 下記式(8)で示される式のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0026】

【化16】

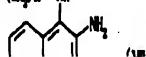
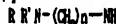


【0027】式VI中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキカルボニル基、あるいは炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0028】(9) 下記式VIIで示される式のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0029】

【化17】

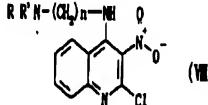


炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキカルボニル基、あるいは炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【0031】(10) 下記式VIIIで示される式のアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0032】

【化18】



【0033】式VIII中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルコキカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキカルボニル基、あるいは炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

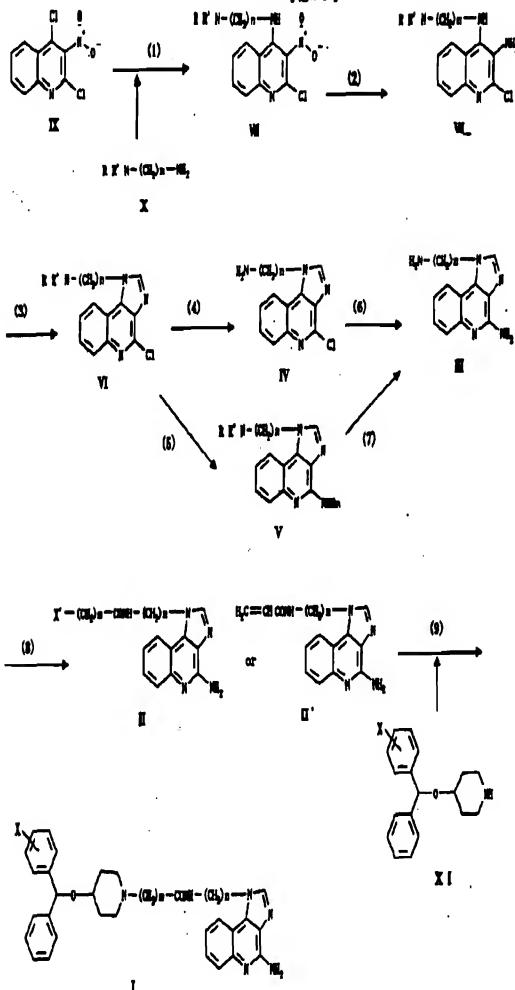
【0034】式V、式VI、式VIIにおけるR、R'はアミド基の保護基であり、好適には、アセチル、プロピオニル、ビハロイレ、ベンゾイレ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、iso-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドなどが挙げられる。

【0035】式Iの化合物の医薬的許容的使用に供する酸加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、磷酸、フタル酸、コマツ酸、タウロ酸、リノバ

9

10

ミド誘導体は、例えば以下のようにして製造することができる。  
\*【0037】  
\*【化19】



\*【0038】工程(1)において、出発物質である式IX  
\*【0039】工程(2)において、ニトロ基の還元は連  
の2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物質で  
あり、ガブリエルの方法(Chem.Ber.,1918,51,1500)等  
によって合成することができる。また、式IXのアルキレ  
ンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法(Synth.Ce

当な溶媒(好ましくはアルコール)中で、鉄粉-塩酸あ  
るいは塩化すず(II)によって0℃から還元温度で行うこ  
とができる。また、パラジウムや白金触媒存在下水素に  
よる接触還元によっても式VIIの化合物を得ることがで

ノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件を選択することができる。たとえば、保護基がtert-ブロキシカルボニル(Boc)の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル(Z)の場合は臭化水素-酢酸を選択することによって式IVの化合物を得ることができる。

【0042】工程(5)において、適当な溶媒中ベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で過剰のベンジルアミンと加熱することによって式Iの化合物を得ることができるもの。

【0043】工程(6)において、オートクレーブ(耐圧鋼製ボンベ)中で、アルコール浴槽中のアンモニアあるいは液アンモニア水と加熱して反応させることによって式IIIの化合物を得ることができる。

【0044】工程(7)において、炭素捕集上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸(好ましくは、ギ酸)中で加熱することによって式IIIの化合物を得ることができるもの。

【0045】工程(8)において、式IIIの化合物をハロアルカン酸とともに適当な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、適当な総合剤・総合方法(たとえば、カルボジイミド、混合酸水物法、酸クロライド法など)で総合させることによって式IIの化合物を得くことができる。また、ハロアルカン酸の代わりに、適当な脱離基(たとえば、メタヌスルホニルオキシ、p-トルuenスルホニカオキシなど)で置換されたアルカン酸を用いてもよい。

【0046】工程(9)において、式IIあるいは式II'の化合物とともに適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、n-ブロパンール、イソブロバンールなど)中加熱することによって式Iの化合物を得くことができる。またこの時、適当な基(たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)を用いてもよい。

【0047】本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的許容される吸収性高塗膜、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び非経口に乳幼児に投与することができる。経口投与に用いる高濃度成形剤の形態は、錠剤、カプセル剤、散剤、錠剤剤、颗粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップなどが挙げられる。非経口投与に用いる形態は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、鼻噴剤、クリーム、ローション、貼付剤などが挙げられる。いずれの形態においても、調製時に適当な医薬成形助剤(たとえば、糊精、甘味料、着色料、香料等)を添加する。

くは軟膏、ローション、クリームなどの歯磨き粉のための經口の形をとる。

【0049】式Iの化合物及びその脱保護基は、好適な脱離剤作用及び抗ヒスタミン作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、喘息などに有用であることが示唆される。

#### 【0050】

【実施例】次に、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。なお、実施例にて合成した化合物の分光学的データは、IRスペクトルは日本分光IR-810、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルはVarian Unity 400 MHz Apparatusにより測定した。

#### 【0051】(実施例1)

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.19 g (0.768 mmol) 及びUN-(ベンジルオキシカルボニル)-

1,3-プロパンジアミン0.16 g (0.768 mmol)

20 をトリエチルアミン5滴中、70°Cに加熱して1時間搅拌した。トリエチルアミンを減圧下除去した後、塩酸メチレンで溶解し、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)溶出部分により、4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.651 mmol) を黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

30 [0052] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.79 (2H,m), 3.35 (4H,m), 5.02 (1H,b,r), 5.18 (2H,s), 7.15 (1H,b,r), 7.37 (5H,m), 7.57 (1H,t,J=8.0Hz), 7.73 (1H,t,J=7.8Hz), 7.90 (1H,d,J=8.4Hz), 8.21 (1H,d,J=8.0Hz)

#### 【0053】(実施例2)

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.651 mmol) をメタノール10 mLで溶解し、濃塩酸1 mL及び硫酸0.22 g (0.390 mmol) を加え温湯で2時間搅拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム

(0.312 mol) を淡黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0054]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.76 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, bs), 4.44 (1H, br), 4.92 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m), 7.46 (2H, m), 7.89 (2H, m)

[0055] (実施例3)

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成  
3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.312 mol) にトリエチルオルトホルムエート0.52ml (3.12 mol) を加え、100°Cに加熱して3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304 mol) を淡黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0056]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.24 (2H, m), 3.36 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

[0057] (実施例4)

1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩の合成

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304 mol) に臭化水素-酢酸 [3 3%] 3ml を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加えクロロホルムで5回抽出した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後溶液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸 (12:6:1 v/v) 溶出画分により、1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187 mol) を淡黄色固体として得た。このものの分光

(1H, s)

[0059] (実施例5)

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187 mol) を耐圧鋼製反応管に入れ、メタノール10ml及び冷却下液体アンモニア5mlを加え、150°Cに加熱して1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を濾取しエタノールから再結晶して、1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン11mg (0.0455 mol) を淡黄色鱗状結晶 ( $\text{mp} : 243\text{--}245^\circ\text{C}$  (分解)) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0060] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3320, 3170, 1650

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.93 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, s)

[0061] (実施例6)

4-[3-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成  
2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.59g (2.41 mol) 及びN-(tert-ブロキシカルボニル)-

1,3-アプロパンジアミン0.42g (2.41 mol) をトリエチルアミン10ml中、70°Cに加熱して1.5時間攪拌した。減圧下トリエチルアミンを留去し、残渣をメチレンに溶解し、水洗、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後減圧下濃縮した。残渣をメタノールでトリュレートして濾取し、4-[3-(tert-ブロキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.61g (1.60 mol) を黄褐色結晶 ( $\text{mp} : 159\text{--}161^\circ\text{C}$ ) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0062] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3310, 1680, 1580

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.27 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.82

15

ミノ]プロピルアミノ]-2-クロロキノリンの合成  
4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27g(0.70mmol)をエタノール7mlに溶解し、塗抹せず[[1]]・2水和物0.55g(2.45mmol)を加え1時間加熱煮沸した。冷却後反応液を2N-アンモニア水にかけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下滤液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1vv)溶出面分により、3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)を淡黄色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0064] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm) : 1.49(9H,s), 1.73(2H,m), 3.29(2H,t,J=6.2Hz), 3.35(2H,q,J=6.0Hz), 4.28(2H,bs), 4.60(1H,br), 4.75(1H,br), 7.44(2H,m), 7.87(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,d,J=7.6Hz)

[0065] (実験例8)

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成  
3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビルアミノ]-2-クロロキノリン0.15g(0.428mmol)にトリエチルオルトホルムエート0.36ml(2.14mmol)を加えて、100℃で2時間さらに80℃で1時間搅拌した。反応混合物を減圧下滤離し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1vv)溶出面分により、1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.14g(0.388mmol)を白色粉末(mp: 155~156℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0066] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3380, 1680, 1520

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm) : 1.47(9H,s), 2.22(2H,m), 3.30(2H,q,J=6.4Hz), 4.68(2H,t,J=7.2Hz), 4.7(1H,br), 7.66(1H,t,J=7.6Hz), 7.72(1H,t,J=7.6Hz), 8.09(1H,s), 8.16(1H,d,J=8.4Hz), 8.21(1H,d,J=8.4Hz)

16

ル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン50mg(0.139mmol)を塗化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.11ml(1.39mmol)を加え室温で1日搅拌した。反応液を減圧下滤離し、残液に1N-水酸化ナトリウム水溶液1ml及び食塩水を加え、クロロホルムで5回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後再び減圧下滤離した。残渣をジエチルエーテル(塗化メチレンを少量含む)でトリチュレーントして析出物を汎取し、1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg(0.0536mmol)を白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0068] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1590, 1510

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ( ppm) : 2.06(2H,m), 2.72(2H,t,J=6.8Hz), 2.98(2H,br), 4.64(2H,t,J=7.0Hz), 7.57(1H,t,J=7.6Hz), 7.61(1H,t,J=7.6Hz), 8.03(1H,s), 8.05(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,d,J=8.0Hz)

[0069] (実験例10)

1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(その2)  
1-(3-アミノアロビル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14mg(0.0536mmol)を塗化鋼反応液に入れ、メタノール5ml及び冷却下液体アンモニア3mlを加え、150℃に加热して1時間搅拌した。反応液を減圧下滤離し、残液に1N-水酸化ナトリウム水溶液0.3mlを加え析出物を汎取し、1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン8mg(0.0331mmol)を得た。このものの物理性質は、実験例5の化合物と一致した。

[0070] (実験例11)

4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン3.0mg(0.0831mmol)にベンジルアミン1mlを加え、150℃に加热して3時間搅拌した。減圧下滤離のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸と食塩水を加え塗化メチレンで2回抽出した。有機相を緑色脱脂水素カリウムで洗浄後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、残

(0.0811mol) を白色粉末 (mp: 171~172.5°C) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0071] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 170  
0, 1590, 1540

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 2.18 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.57 (2H, t, J=7.0Hz), 4.64 (1H, b, r), 4.95 (2H, d, J=5.2Hz), 6.05 (1H, br), 7.26~7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=7.6Hz), 7.51 (1H, t, J=7.6Hz), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, t, J=8.0Hz)

[0072] (実施例12)  
1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その3)

4-ペンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg (0.0695mol) を酸3mlに溶解し、水酸化バジウム-炭素 [20%] 0.1g を加え1日加熱煮沸した。反応液を湯過し減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸 (6:3:1v/v) 溶出画分により目的物の溶媒層を得、アルカリ処理で結晶を汎取し、1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン7mg (0.0290mol) を黄色粉末として得た。このものの性質は、実施例5の化合物と一致した。

[0073] (実施例13)  
4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.72g (2.97mol) 及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン0.56g (2.97mol) をトリエチルアミン12ml中、70°Cに加熱して1.5時間搅拌した。減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧下溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル (1:1v/v) でトリュレートして汎取し、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.97g (2.46mol) を黄色粉末 (mp: 125~126.5°C) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

r, 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.74 (1H, t, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz)

[0075] (実施例14)  
3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.5g (1.27mol) をエタノール13mlに溶解し、塩化ナトリウム1.0g (4.43mol) を加え1時間加熱煮沸した。反応液を2N-アンモニア水にあけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1v/v) 溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後ジエチルエーテルでトリュレートして、3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.329mol) を橙色結晶として得た。このもの

10 分光学的データは以下の通りである。  
[0076] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3270, 168  
0, 1540, 760  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.17 (2H, q, J=6.0Hz), 3.27 (2H, t, J=6.6Hz), 3.89 (1H, br), 4.15 (2H, bs), 4.59 (1H, br), 7.47 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz)

[0077] (実施例15)

30 1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成  
3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-2-クロロキノリン0.14g (0.384mol) にトリエチルオルトボルメート0.32ml (1.92mol) を加え、100°Cに加熱して1時間搅拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (150:1~100:1v/v) 溶出画分により、1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アミノ]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.321mol) を淡褐色粉末 (mp: 148~150°C) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

19

$\tau$ , 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=8.2$  Hz)

[0079] (実験例16)

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成  
 1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.10g (0.267mol) を塗膜メチレン6mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.21ml (2.67mol) を加え室温で1晩搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液2ml及び食塩水を加えてクロロホルムで5回抽出し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル(塗膜メチレンを少量含む)でトリチュートして析出物を汎取し、1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン45mg (0.164mol) を淡黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0080] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2950, 1670, 1520, 1360  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.51 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.03 (2H, bs), 4.53 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=6.4$  Hz)

[0081] (実験例17)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
 1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン4.0g (0.146mol) を塗膜反応管に入れ、メタノール8ml及び冷却下液体アンモニア4mlを加え、150°Cに加热して1晩搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を汎取しエタノールから再結晶して、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mol) を淡褐色結晶 ( $\text{mp}: 227 \sim 230.5^\circ\text{C}$  (分解)) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0082] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3180, 1650, 1530, 1400

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.30 (2

20

[0083] (実験例18)

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン70mg (0.187mol) にベンジルアミン2mlを加え、150°Cに加热して3時間搅拌した。減圧下濃縮のベンジルアミンを除去し、1N-塩酸及び食塩水を加え塗膜メチレンで2回抽出した。有機層を純水及水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧下濃縮を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (15.0 : 1v/v) 溶出面分により、4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン79mg (0.177mol) を白色粉末 ( $\text{mp}: 151 \sim 153.5^\circ\text{C}$ ) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0084] IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3310, 2930, 1680, 1595, 1540, 1245, 1160

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.55 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.55 (1H, br), 4.95 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.03 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.23-7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)

[0085] (実験例19)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン67mg (0.150mol) を塗膜5mlに溶解し、水酸化パラジウム-炭素 [20%] 0.15g を加え2日間加热処理した。反応液を汎取し、減圧下濃縮を除去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸 (6 : 3 : 1v/v) 溶出面分より目的物の溶離を得、アルカリ処理して固体を汎取し、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mol) を淡褐色粉末として得

a) クロロ酢酸0.10 g (1.1 mmol) 及び1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24 g (1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド30 mlに懸濁し、1-(3-ジメチルアミノアロビル)-3-エチカルカルボジミド・塩酸塩(EDCI) 0.29 g (1.5 mmol) を加えて室温で1時間搅拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1 v/v)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。収率液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1 v/v)で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。この化合物は不安定なため、精製せずに次の反応に用いた。

[0087] b) a) で得られた1-[3-[(クロロアセチル)アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物をエタノール5 mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩0.14 g (0.472 mmol) 及び脱離水素ナトリウム4.8 mg (0.566 mmol) を加え、7時間加热煮沸した。不溶物を浮遊して除き、汎液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1~20:1 v/v)溶出面分により、1-[3-[(4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンアセチル)アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20 mg (0.0364 mmol) を淡黄色非晶質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0088] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 1650, 1525, 1070, 700  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.70 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=10.4 Hz), 2.74 (2H, m), 2.98 (2H, s), 3.39 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.45 (1H, m), 4.54 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.49 (1H, s), 5.60 (2H, b s), 7.21~7.36 (10H, m), 7.38 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.0 Hz)

[0089] (実施例21)  
 1-[3-(アクリルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
 1-(3-アミノアロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]

タノール(10:1 v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(8:1 v/v)溶出面分により目的物を集め、溶媒を留去した。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0090] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 1630, 1525  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.25 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.5 Hz), 4.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.47 (2H, b s), 5.71 (1H, br), 5.71 (1H, d, J=10.4 Hz), 6.09 (1H, d, d, J=16.8, 10.4 Hz), 6.32 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.33 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2 Hz)

[0091] (実施例22)  
 1-[3-[(4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンアセチル)アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
 1-[3-(アクリルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.12 g (0.406 mmol) をエタノール10 mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩0.13 g (0.427 mmol) 及び脱離水素ナトリウム38 mg (0.447 mmol) を加え、1時間煮沸した。不溶物を浮遊して除き、汎液を濃縮し、残渣をアルミカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1 v/v)溶出面分により目的物を集め、溶媒を留去後エーテルでリチュレートして浮取し、1-[3-[(4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンアセチル)アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン75 mg (0.133 mmol) を淡黄色粉末(mp: 178~182°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0092] IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 1640, 1530, 1080, 700  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.61 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.

23

## [0093] (実施例23)

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダ

ゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.26g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mLに溶解し、アクリル酸7.5μL(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチカルボジミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え蒸留で1晚搅拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回さらにもクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶液を留去した。残渣をシリカガラムカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1~8:1v/v)溶出画分により、1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン90mg(0.291mmol)を淡黄色粉末(mp: 176~178°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0094] IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3320, 3200, 1640, 1530

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm) : 1.65(2H, m), 2.04(2H, m), 3.40(2H, q, J=6.7Hz), 4.58(2H, t, J=7.2Hz), 5.50(2H, br), 5.52(1H, br), 5.65(1H, d, J=10.2Hz), 6.03(1H, dd, J=16.8, 10.4Hz), 6.27(1H, d, J=17.0Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.53(1H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 7.93(1H, d, J=8.4Hz)

## [0095] (実施例24)

1-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダ

ゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダ

ゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン85mg(0.27

5mmol)をエタノール7mLに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩88mg(0.288mmol)及び塩酸ナトリウム25mg(0.302mmol)を

加え、1晚搅拌した。不溶物を浮遊して除き、溶液

を濃縮し、残渣をアルミニカラムクロマトグラフィーに

付した。クロロホルム-メタノール(50:1v/v)溶

出画分により目的物を集め、溶液を留去後エーテルでトリ

クレートして溶剤を除く。「4-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジ

24

[0096] IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3370, 3100

0, 2950, 1640, 1530, 1090, 750, 705

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm) : 1.48~1.63(4H, m), 1.77(2H, m), 2.01(4H, m), 2.30(2H, t, J=6.0Hz), 2.44(2H, t, J=6.0Hz), 2.63(2H, m), 3.28(2H, q, J=6.5Hz), 3.37(1H, m), 4.56(2H, t, J=7.2Hz), 5.42(2H, bs), 10 5.47(1H, s), 7.21~7.35(11H, m), 7.51(1H, t, J=7.7Hz), 7.81(1H, s), 7.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, d, J=8.0Hz), 8.58(1H, br)

## [0097] (実施例25)

1-[3-[4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]-1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)アロビル]-1H-イミ

ダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.169mmol)をエタノール5mLに溶解し、4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]ビペリジン・塩酸塩60mg(0.178mmol)及び塩酸ナトリウム16mg(0.186mmol)を加えて1日搅拌通流した。不溶物を浮遊した後、溶液を留去し、残渣をアルミニカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出画分により目的物を集め、溶液を浮遊後エーテルでトリチュレーして浮取し、1-[3-[4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]

30 -1-ビペリジンプロパノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg(0.0669mmol)を白色粉末(mp: 170~172.5°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0098] IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3320, 3200

0, 2940, 1640, 1530, 1080

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm) : 1.59(2H, m), 1.81(2H, m), 2.13(2H, m), 2.20(2H, m), 2.37(2H, t, J=6.0Hz), 2.54(2H, t, J=5.8Hz), 2.72(2H, m), 3.37(2H, q, J=6.4Hz), 3.40(1H, m), 4.59(2H, t, J=7.0Hz), 5.43(1H, s), 5.45(2H, bs), 7.23~7.34(10H, m), 7.51(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, m)

ミンの合成  
1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、4-クロロ酢酸0.11ml(1.1mol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.5mol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレー  
トして汎取し、1-[3-(4-クロロブタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン30mg(0.0867mol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0100] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 320  
0, 1650, 1530  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.91-2.  
04 (4H,m), 2.26 (2H,t,J=7.4Hz),  
3.12 (2H,q,J=6.2Hz), 3.64 (2H,t,  
J=6.6Hz), 4.59 (2H,t,J=6.8Hz), 6.  
58 (2H,br), 7.26 (1H,t,J=7.4Hz),  
7.45 (1H,t,J=7.8Hz), 7.62 (1H,d,  
J=8.0Hz), 8.03 (1H,d,J=7.6Hz),  
8.05 (1H,br), 8.20 (1H,s)

[0101] (実験例27)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンブタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(4-クロロブタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン25mg(0.0722mol)、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩44mg(0.144mol)及び炭酸カリウム40mg(0.289mol)をN,N-ジメチルホルムアミド30ml中で、100°Cに加熱して8時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミニカルムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v)溶出画分により目的物をを集め、溶媒を留去後エーテルでトリ

チュレートして、1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンブタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン15mg(0.0260mol)を白色粉末(mp:1

19 (2H,m), 2.29 (2H,t,J=7.0Hz),  
2.34 (2H,t,J=6.4Hz), 2.69 (2H,m),  
3.35 (2H,q,J=6.5Hz), 3.40 (1H,m); 4.58 (2H,t,J=7.0Hz), 5.45 (2H,bs), 5.47 (1H,s), 7.19-7.34 (11H,m), 7.51 (1H,t,J=7.7Hz),  
7.82 (1H,t,J=8.4Hz), 7.92 (1H,s), 7.93 (1H,d,J=8.2Hz)  
[0103] (実験例28)

1-[3-(5-クロロペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.32g(1.33mol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、5-クロロ古東酸0.15ml(1.46mol)及び1-(3-ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.38g(1.99mol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテルでトリチュレートして汎取し、1-[3-(5-クロロペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.16g(0.445mol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0104] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3470, 329  
0, 1650, 1525, 1395

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.62 (2H,m), 1.70 (2H,m), 2.00 (2H,t,J=7.0Hz), 2.12 (2H,t,J=7.4Hz), 3.12 (2H,q,J=6.3Hz), 3.62 (2H,t,J=6.2Hz), 4.59 (2H,t,J=6.9Hz), 6.61 (2H,bs), 7.26 (1H,t,J=7.6Hz), 7.45 (1H,t,J=7.8Hz), 7.63 (1H,d,J=8.4Hz), 7.98 (1H,br), 8.04 (1H,d,J=8.2Hz), 8.21 (1H,s)

[0105] (実験例29)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンペンタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成  
1-[3-(5-クロロペンタノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.260mol)を白色粉末(mp:1

27

クロロホルム-メタノール(100:1~70:1v/v)漏出部分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして済取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンベンゾイル]アミノ]プロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg(0.0338mmol)を白色粉末(mp: 152~154°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0106] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200, 2940, 1640, 1530, 1070, 700  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=7.4Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, q, J=6.5Hz), 3.41 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=7.0Hz), 5.45 (2H, bs), 5.49 (1H, s), 5.94 (1H, t, J=5.8Hz), 7.21~7.37 (11H, m), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz)

[0107] (実施例30)

1-[3-[(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロビル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、6-プロモカプロン酸0.21g(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノ)プロビル-3-エカルカルボジイミド-塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え、室温で1晚攪拌した。反応液に食塩水を加え酢酸エチルで2回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして済取し、1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.120mmol)を灰白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0108] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 3200

0, 1540, 1540, 1395

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (2H, t, J=7.0Hz), 3.11 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=6.4Hz),

28

\*8Hz), 4.59 (2H, t, J=7.0Hz), 6.56 (2H, bs), 7.25 (1H, t, J=7.4Hz), 7.44 (1H, t, J=7.4Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95 (1H, br), 8.03 (1H, d, J=7.4Hz), 8.20 (1H, s)

[0109] (実施例31)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンヘキサノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン45mg(0.108mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ビペリジン・塩酸塩65mg(0.215mmol)及び脱カリウム59mg(0.430mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中、100°Cに加热して8時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v)漏出部分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして済取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビペリジンヘキサノイル]アミノ]アロビル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン28mg(0.0462mmol)を灰褐色粉末(mp: 151~155°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0110] IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 2940

0, 1630, 1540, 1070, 700

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.20 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, m), 3.37 (2H, q, J=6.5Hz), 3.42 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=6.8Hz), 5.45 (2H, bs), 5.50 (1H, s), 5.62 (1H, t, J=6.0Hz), 7.21~7.37 (11H, m), 7.53 (1H, t, J=7.7Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz)

[0111] (実施例32)

製剤: 本発明の化合物を含有する軟膏を以下の方法により調製した。

井溶解した。これにミリストン酸イソプロピル (IPM) 0.4 g を加えた後、別に加熱溶解 (80°C) しておいた白色ワセリン 7.4 g を加え、搅拌しながら室温冷却した。

## 【0113】(比較例1)

## 2%イミキモド軟膏の作成

80°Cに加熱したイソステアリン酸 5 g に米脂軟膏 4.9 g 88815に記載の方法で合成したイミキモド 0.5 g を加え搅拌溶解した。これに、加熱溶解 (80°C) しておいた白色ワセリン 19.5 g を加え、搅拌しながら室温冷却した。

## 【0114】(比較例2)

## 古毒軟ベタメタゾンの外用剤

0.12%リンデロンV軟膏 (シオノギ要素) をそのまま使用した。

## 【0115】(実施例3)

## 抗ヒスタミン作用

## (1) 試験方法

体重 300~600 g の雄性、Hartley 系モルモット (購入先: ハムリー) を使用した。試験方法は T. Ishii (Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol., 332, 219~223, 1986) により報告された方法を一部変更したもの用いた。モルモットを放血致死させた後、甲状腺から気管支分岐部までの気管を摘出し栄養液で満たされたシャーレに移す。気管周囲の組織をていねいに取り除いた後、輪状軟骨にそって幅 2~3 mm の横切片を切り出し、その内の 2 片から気管標本を作成した。標本は 37°C に加温した栄養液 (Krebs bicarbonate 液: NaCl 118.1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM, K H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, KC1 4.6 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.0 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucose 11.1 mM, pH 7.65) を満たした 10 ml マグヌス容器中に墨塗し、9.5% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> の混合ガスを通気した。標本の初期負荷を 1 とし、その等尺性張力変化を張力ランデューサー (NEC San-ei, Type 45196A) 及び歪圧カアンペ (NEC San-ei, Type 1236) を介してインク書きレクナーグー (RIKADENKI R-50) 上に記録した。

【0116】標本は 1 時間 incubation してからヒスタミン ( $10^{-5}$  M) を投与して収縮反応を得た。これを数回繰り返し、標本の反応が安定になったら実験に供した。被膜化合物を 20 分間前処置し、被膜化合物投与前後のヒスタミンの収縮高から抑制率を求めた。

【0117】ヒスタミン二塩酸塩は生理食塩水に、イミキモド (1-イソブチル-1-ヒドロキシメチル)

被膜化合物の濃度 ( $[C]$  値) を以下の表 1 に示す。実施例 22, 24, 27, 29 及び 31 の化合物はジフェニヒドラミンと同様にヒスタミン収縮を強く抑制した。

## 【0119】

## 【表1】

表1

被膜化合物	抗ヒスタミン作用 ( $[C]$ )
イミキモド	$> 10^{-9}$ M
福酸ジフェニヒドラミン	$1.5 \times 10^{-9}$ M
実施例 22	$3.4 \times 10^{-9}$ M
実施例 24	$4.0 \times 10^{-9}$ M
実施例 27	$1.9 \times 10^{-9}$ M
実施例 29	$3.4 \times 10^{-9}$ M
実施例 31	$2.2 \times 10^{-9}$ M

## 【0120】(実施例 34)

## 皮膚好酸球性炎症抑制作用

## (1) 試験方法

動物は 4 遅齢の Balb/c マウス (雌) を日本クレア (株) より購入し 1 週間の順化期間の後に実験に供した。

## 【0121】(ゲニ抗原液の調製)

0.9% 塩化ナトリウム水溶液 2.0 ml にヤケヒヨウヒダニ (Dermatophagoidespteronyssinus: International Biologicals, Inc.; Lot No. 14679) 1 g を添加し、3.0 ml のホモジナイズボットに移し、氷冷下、4000~4500 rpm でホモジナイズした (離心下でホモジナイズ液を調製し、ゲニの形態をとどめない程度までホモジナイズした)。ホモジナイズした溶液を 5.0 ml の遠沈管に移し、室温で 3500 rpm で 5 分間遠を行い、上澄を別の遠沈管に移した (溶液 A)。この操作を 2 回繰り返すことによって、溶液 B、溶液 C を得た。精製水 (RO 水) で十分洗浄した透析膜 (三光純薬 (株): Seamless Cellulose Tubing) に、溶液 A、B、C をそれぞれ封入し、4°C で 0.9% 塩化ナトリウム水溶液に対して一晩、透析を行った。透析終了後、溶液 A、B、C のタンパク質量をタンパク定量キット (Protein assay Reagent BCA Kit; PIERCE, Inc.) で測定し、各々の溶液を 5.0  $\mu$ g/ml のタンパク濃度になるように、0.9% 塩化ナトリウム水溶液で調製した。これらの 3 溶液を混合して 1.5 ml のポリプロピレンチューブに 1.0 ml ずつ分注し、ゲニ抗原液とした。この溶液は使用時まで -80°C で凍結保存した。

## 【0122】(発生及び若起)

ナトリウム水溶液で $200\mu\text{g}/\text{ml}$ のタンパク濃度で調製したグニ抗原溶液を背部皮内にマイジェスター（テルモ社製）を用いて $50\mu\text{l}$ 投与することによって行った。  
【0124】⑥皮膚回収及び病理標本の観察  
惹起48時間後に聚維乾白によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マークングした部分を中心にして四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は $10\%$ 中性ホルマリン液固定液（コーニングの $15\text{ml}$ 速達液使用）に入れ1日以上室温に放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってバラフィン切片作成後、ルナ染色を施した（切り出しへ体側に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側 $2\text{mm}$ 上方の $2\text{カ所}$ で行った）。標本の観察は光学顕微鏡（400倍）で、1切片 $1\text{cm}^2$ 当たりの好酸球数を計測した。薬剤（被膜化合物）による抑制率は以下の式から算出した。

【0125】抑制率（%） =  $\left( \frac{\text{基材投与群の好酸球数} - \text{被膜化合物投与群の好酸球数}}{\text{基材投与群の好酸球数}} \right) \times 100$

【0126】⑦各試験動物の調製

実施例32の方法により作製した。

【0127】⑧薬物投与方法

経皮投与（密封包帯法：Occlusive dressing technique\*

#### \* (ODT)

マウスをエーテル麻酔して背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の遷延部にあたる部分にあらかじめ油性マジックで印を付けた。薬剤（被膜化合物）の塗布は、背部の印を付けた部分を中心に前後 $2\text{cm}$ 四方に、葉巻横に遷延部分を中心にして四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにラップをのせ伸縮性テープ（Johnson & Johnson MEDICAL INC.：エラスコシン）で固定した。対照群は基材のみを塗布した。投与量は一匹当たり $50\text{mg}$ とし、投与スケジュールは以下のように惹起前日より3日間連続投与した。

【0128】惹起前日→惹起日（惹起直後）→惹起翌日（計3回）

#### 【0129】(2) 結果

2%イミキモド軟膏、実施例化合物の2%軟膏、0.1%古草酸ペタメタゾン軟膏の各種試験動物のグニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果を表2、3に示す。実施例の化合物の多くは好酸球浸潤を古草酸ペタメタゾン軟膏と同等以上に抑制した。

#### 【0130】

#### 【表2】

投与薬物	平均好酸球数（個/cm <sup>2</sup> ）抑制率（%）		
非感作動物			
非惹起	8	$0.33 \pm 0.33$	-
感作動物			
グニ惹起			
基材軟膏	5	$519.8 \pm 129.46$	-
2%イミキモド軟膏	5	$154.0 \pm 33.22$	70.37
実施例2.2の化合物（2%軟膏）	5	$237.0 \pm 53.76$	54.29
0.12%古草酸ペタメタゾン軟膏	5	$261.0 \pm 50.84$	49.87

【0131】

\* \* 【表3】

投与薬物	平均好酸球数（個/cm <sup>2</sup> ）抑制率（%）		
非感作動物			
非惹起 (std)	2	$12.00 \pm 1.00$	-
感作動物			
グニ惹起			
基材軟膏 (ctrl)	7	$371.42 \pm 71.01$	-
実施例2.2の化合物（2%軟膏）	5	$217.40 \pm 68.51$	41.46
実施例2.4の化合物（2%軟膏）	5	$61.30 \pm 11.84$	82.36
実施例2.7の化合物（2%軟膏）	5	$235.60 \pm 97.14$	38.56
実施例2.9の化合物（2%軟膏）	5	$263.00 \pm 85.77$	8.53

## 【0133】の感作及び惹起

感作及び惹起は澤田らの方法に準じて行った(アレルギー, 43(8), p1099, 1994)。すなわち、卵白アルブミン(OVA) 1 μgと水酸化アルミニウムゲル(alum) 4 mgを含む生理食塩液 250 μlを腹腔内投与して感作した。さらに、2週間後に同様の方法で追加感作を行った。惹起は2回目の感作10日後にエーテル麻酔下に5 μg OVA (20 μl) を耳皮内注射した。惹起においては、注射の影響を除くためOVAの代わりに生理食塩液のみを投与する群を設けた。

## 【0134】②2相性耳浮腫反応の測定

OVAで惹起すると1時間と24時間後にピークとなる耳浮腫反応が生じるので、このときの耳の厚みをダイアルシックネスケージュ用いて測定し、これらの厚みに対する薬物と被験化合物の効果を検討した。

## 【0135】③薬物投与方法

薬物及び被験化合物は1%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁し、惹起24時間前と2時間前に経口あるいは腹腔内に投与した。溶媒コントロール群には1%CMCのみを投与した。そして以下の式より抑制率(被験化合物)により抑制率を算出した。

$$【0136】抑制率(%) = 1 - (OVA惹起薬物投与群の耳の厚み - 生食惹起溶媒投与群の耳の厚み) / OVA$$

## 惹起溶媒投与群の耳の厚み - 生食惹起溶媒投与群の耳の厚み) × 100

## 【0137】(2)結果

表4に示す通り、実施例22の化合物は32 mg/kgの経口あるいは腹腔内投与で即時型及び遅発型の耳浮腫反応を同用量のイミキモドよりも強く抑制した。

## 【0138】

【表4】

表4

投与薬物	投与量	回数	抑制率(%)	
			即時型	遅発型
イミキモド	32mg/kg	1	4	0
イミキモド	32mg/kg	1	4	16.4
実施例22	32mg/kg	1	4	91.8
実施例22	32mg/kg	1	5	100.0
実施例22	32mg/kg	1	5	28.6
実施例22	32mg/kg	1	5	41.4
デキサメタゾン	1mg/kg	pc	4	23.8
デキサメタゾン	1mg/kg	pc	4	64.4

## 【0139】

【発明の効果】上述した通り、本発明により新規なアミド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は、抗ヒスタミン効果及び好酸球浸潤抑制効果により、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

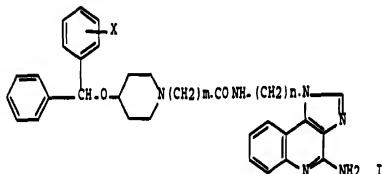
---

フロントページの続き

(7)発明者 飯塚 貴夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口150番地  
テルモ株式会社内

LS ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS  
 AN 1997:542873 CAPLUS  
 DN 127:248129  
 TI Preparation of imidazo[4,5-c]quinoline-containing amides and their  
 intermediates and pharmaceuticals for atopic dermatitis  
 IN Nanba, Ryoichi; Ishii, Takeo; Nishida, Hitoshi; Iizuka, Takao  
 PA Terumo Corp., Japan  
 SO Jpn. Kkai Tokkyo Koho, 18 pp.  
 CODEN: JKXKAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1  
 PATENT NO. KIND DATE APPLICATION NO. DATE  
 -----
 PI JP 09208584 A2 19970812 JP 1996-13113 19960129 <--  
 OS MARPAT 127:248129  
 GI



AB Title compds. I (X = H, halo; m = 1-9; n = 2-12), which show eosinophil infiltration inhibition and antihistaminic activity, are prepd. Eight types of intermediates for I are also claimed. An EtOH soln. contg. 0.12 g 1-[3-(acrylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (prepn. given), 0.13 g 4-(diphenylmethoxy)piperidine.HCl, and NaHCO3 was refluxed overnight to give 75 mg I (X = H, m = 2, n = 3), which in vitro inhibited histamine-induced contraction of tracheal muscle of guinea pig with IC50 of 3.4 .times. 10-7 M, vs. 1.5 .times. 10-7 M, for diphenhydramine.HCl. An ointment contg. I was formulated.